

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THÈSE

N°

— 54

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

**Anna CORNET**

Née le 10 mars 1911, à Montreuil (Seine)  
Ancienne Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 6 AVR 1943 194

ÉTUDE DE DEUX CAS  
DE MYÉLITE AIGUË TRANSVERSE  
GUÉRIS PAR LES SULFAMIDES

Président : G. GUILLAIN, *Professeur.*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C<sup>ie</sup>, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1943



# FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

Nom du Candidat : **CORNET.**

Prénom : **Anna.**

---

Date de la soutenance : .....

Numéro d'ordre : .....

1

**CORNET (Anna).** — Etude de deux cas de myélite aiguë transverse guéris par les sulfamides. — *Paris. Jouve et C<sup>ie</sup>, édit., 1943, in-8°, 54 p.*

(*Th. Méd. (Et.), Paris, 1943, N°.....*)

2

**CORNET (Anna).** — Etude de deux cas de myélite aiguë transverse guéris par les sulfamides. — *Paris. Jouve et C<sup>ie</sup>, édit., 1943, in-8°, 54 p.*

(*Th. Méd. (Et.), Paris, 1943, N°.....*)

3

**CORNET (Anna).** — Etude de deux cas de myélite aiguë transverse guéris par les sulfamides. — *Paris. Jouve et C<sup>ie</sup>, édit., 1943, in-8°, 54 p.*

(*Th. Méd. (Et.), Paris, 1943, N°.....*)

4

**CORNET (Anna).** — Etude de deux cas de myélite aiguë transverse guéris par les sulfamides. — *Paris. Jouve et C<sup>ie</sup>, édit., 1943, in-8°, 54 p.*

(*Th. Méd. (Et.), Paris, 1943, N°.....*)



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Anna CORNET

Née le 10 mars 1911, à Montreuil (Seine)  
Ancienne Interne des Hôpitaux de Paris

*Présentée et soutenue publiquement le* ..... 194

ÉTUDE DE DEUX CAS  
DE MYÉLITE AIGÜE TRANSVERSE  
GUÉRIS PAR LES SULFAMIDES

*Président : G. GUILLAIN, Professeur.*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C<sup>ie</sup>, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1943

# LE DOYEN... BAUDOUIN

## I. — PROFESSEURS

|                                                                | MM.               |
|----------------------------------------------------------------|-------------------|
| Anatomie .....                                                 | ROUVIÈRE.         |
| Physiologie .....                                              | Léon BINET.       |
| Physique médicale .....                                        | STROHL.           |
| Chimie médicale .....                                          | POLONOVSKI.       |
| Bactériologie .....                                            | GASTINEL.         |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale .....             | BRUMPT.           |
| Pathologie et thérapeutique générales .....                    | BAUDOUIN.         |
| Pathologie médicale .....                                      | N...              |
| Pathologie chirurgicale .....                                  | QUÉNU.            |
| Anatomie pathologique .....                                    | LEROUX.           |
| Histologie .....                                               | CHAMPY.           |
| Pharmacologie et matière médicale .....                        | TIFFENEAU.        |
| Thérapeutique .....                                            | AUBERTIN.         |
| Hygiène et médecine préventive .....                           | TANON.            |
| Médecine légale .....                                          | DUVOIR.           |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie .....               | N...              |
| Pathologie expérimentale et comparée .....                     | Henri BENARD.     |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie .....                 | CHIRAY.           |
|                                                                | ABRAMI.           |
| Clinique médicale .....                                        | FIESSINGER.       |
|                                                                | HARVIER.          |
|                                                                | PASTEUR-VALLERY   |
|                                                                | RADOT.            |
| Hygiène et clinique de la première enfance .....               | CATHALA.          |
| Clinique des maladies des enfants .....                        | Robert DEBRÉ.     |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale. | LAIGNEL-LAVASTINE |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques .....          | GOUGEROT.         |
| Clinique des maladies du système nerveux .....                 | GUILLAIN.         |
| Clinique des maladies infectieuses .....                       | LEMIERRE.         |
|                                                                | CADENAT.          |
| Clinique chirurgicale .....                                    | GOSSET.           |
|                                                                | LÉNORMANT.        |
|                                                                | MONDOR.           |
| Clinique ophtalmologique .....                                 | VÉLTER.           |
| Clinique urologique .....                                      | CHEVASSU.         |
|                                                                | COUVELAIRE.       |
| Clinique d'accouchements .....                                 | LÉVY-SOLAL.       |
|                                                                | PORTES.           |
| Clinique gynécologique .....                                   | MOCQUOT.          |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie .....            | LEVEUF.           |
| Clinique thérapeutique médicale .....                          | LOEPER.           |
| Clinique oto-rhino-laryngologique .....                        | LEMAITRE.         |
| Clinique thérapeutique chirurgicale .....                      | BROCC.            |
| Clinique propédeutique .....                                   | M. VILLARET.      |
| Clinique de la tuberculose .....                               | TROISIER.         |
| Clinique chirurgicale orthopédique .....                       | MATHIEU.          |
| Clinique de cardiologie .....                                  | DONZELOT.         |
| Clinique de neuro-chirurgie .....                              | Clovis VINCENT    |
| Assistance médico-sociale .....                                | N...              |
|                                                                | DOGNON.           |
|                                                                | GIROUD.           |
|                                                                | HAZARD.           |
|                                                                | JAYLE.            |
| Professeurs sans chaire .....                                  | JOANNON.          |
|                                                                | OLIVIER.          |
|                                                                | VERNE.            |



## II. — AGREGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE ..... Pathologie chirurgicale.  
 BARIÉTY..... Pathologie médicale.  
 BERNARD (Etienne). Pathologie médicale.  
 BESANÇON (Justin). Hydrologie.  
 BONNET ..... Bactériologie.  
 BOULIN..... Pathologie médicale.  
 BROUET ..... Pathologie médicale.  
 BULLIARD.... Histologie.  
 CACHERA..... Pathologie médicale.  
 CORDIER ..... Anatomie.  
 COSTE..... Pathologie médicale.  
 COUVELAIRE (Roger). Urologie.  
 DELARUE .... Anatomie pathologique.  
 DELAY ..... Pathologie médicale.  
 DEGREZ (H).. Physique.  
 DESOILLE .... Médecine légale.  
 DIGONNET.... Obstétrique.  
 DOGNON..... Physique.  
 FEVRE ..... Pathologie chirurgicale.  
 FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgi-  
 cale.  
 GALLIARD.... Parasitologie.  
 GARCIN..... Pathologie médicale.  
 M<sup>lle</sup> GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pa-  
 thologique.

MM.

DE GENNES... Pathologie médicale.  
 HAGUENAU... Pathologie médicale.  
 LACOMME..... Obstétrique.  
 LANTUÉJOUL. Obstétrique.  
 LAVIER..... Parasitologie.  
 LELONG..... Pathologie médicale.  
 LEMAIRE ..... Pathologie expérimentale.  
 LENÈGRE .... Pathologie médicale.  
 M<sup>lle</sup> J. LÉVY... Pharmacologie.  
 MARCHAL .... Pathologie médicale.  
 MÉNÉGAUX... Pathologie chirurgicale.  
 MOLLARET ... Pathologie médicale.  
 MOUQUIN..... Pathologie médicale.  
 PATEL..... Pathologie chirurgicale.  
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.  
 RENARD..... Ophtalmologie.  
 RICHET..... Physiologie.  
 SÉNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.  
 SICARD ..... Pathologie chirurgicale.  
 SOULIE..... Pathologie médicale.  
 SUREAU ..... Obstétrique.  
 TURPIN..... Pathologie médicale.  
 WILMOTH .... Pathologie chirurgicale.

## III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

### POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale.  
 CHAILLEY-BERT Physiologie.  
 GUÉNIOT..... Obstétrique.  
 HEITZ-BOYER... Pathologie chirurgicale.  
 HUGUENIN ..... Anatomie pathologique.

MM.

LE LORIER..... Obstétrique.  
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.  
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.  
 VAUDESCAL..... Obstétrique.

#### IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

##### A TITRE PERMANENT

| MM.            |                      | MM.          |                          |
|----------------|----------------------|--------------|--------------------------|
| ALAJOUANINE... | } Clinique médicale. | BASSET ..... | } Clinique chirurgicale. |
| BRULÉ.....     |                      | GATELLIER... |                          |
| CHABROL.....   |                      | de GAUDART   |                          |
| CHEVALLIER...  |                      | d'ALLAINES   |                          |
| LAROCHE Guy... |                      | MOULONGUET   |                          |
| LIAN .....     |                      | MOURE .....  |                          |
| MOREAU .....   |                      |              |                          |
| SÉZARY .....   |                      |              |                          |

| MM.         |                          |
|-------------|--------------------------|
| ECALLE..... | } Clinique obstétricale. |
| VIGNES..... |                          |

#### V. — CHARGES DE COURS

| MM.                        |                      |
|----------------------------|----------------------|
| CHAILLEY-BERT, agrégé .... | Education physique.  |
| LEDoux-LEBARD .....        | Radiologie clinique. |
| DECHAUME .....             | Stomatologie.        |
| N. ....                    | Puériculture.        |

---

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

A MON MARI

A MES ENFANTS

A MON FRÈRE

AUX MIENS ET A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GEORGES GUILLAIN

Professeur de Clinique des Maladies nerveuses  
Officier de la Légion d'honneur  
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse en hommage reconnaissant pour la bienveillance qu'il nous a témoignée.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR JULES MILHIT (*In memoriam*)

Médecin de l'Hôpital Bretonneau  
Officier de la Légion d'honneur

*Qui a inspiré ce travail et nous a guidée  
tout au long de nos études médicales de  
son précieux enseignement et de son  
affectueuse sollicitude.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

*Externat :*

1931. MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DUJARRIER  
(*In memoriam*)
1932. MONSIEUR LE DOCTEUR CAIN  
MONSIEUR LE DOCTEUR MILHIT (*In memoriam*)
1933. MONSIEUR LE PROFESSEUR COUVELAIRE  
MONSIEUR LE DOCTEUR TINEL
1934. MONSIEUR LE PROFESSEUR DONZELOT
1935. MONSIEUR LE DOCTEUR PAGNIEZ

*Externat en Premier*

1935. MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MOUQUIN
1936. MONSIEUR LE DOCTEUR LAYANI  
MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRÉ JACQUELIN

*Internat :*

1937. MONSIEUR LE DOCTEUR CLEISZ
1938. MONSIEUR LE DOCTEUR MILHIT (*In memoriam*)
1939. MONSIEUR LE DOCTEUR GRENET
1940. MONSIEUR LE DOCTEUR LE MÉE  
MONSIEUR LE DOCTEUR JANET
1941. MONSIEUR LE DOCTEUR TIXIER

A MES AUTRES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

MONSIEUR LE DOCTEUR ROUHIER  
Chirurgien honoraire des Hôpitaux de Paris

MONSIEUR LE DOCTEUR ROBERT CLÉMENT  
Médecin de l'Hôpital Hérold

MONSIEUR LE DOCTEUR DIGONNET  
Accoucheur de l'Hôpital Tenon

MONSIEUR LE DOCTEUR PLICHET  
Ancien Chef de Clinique à la Faculté

MONSIEUR LE DOCTEUR FOUQUET  
Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR RICHIER  
Oto-rhino-laryngologiste des Hôpitaux



# Étude de deux cas de Myélite aiguë transverse guéris par les Sulfamides

---

## INTRODUCTION

---

Depuis la découverte, encore récente, des sulfamides, les résultats thérapeutiques obtenus dans de nombreuses affections microbiennes à streptocoques, à méningocoques, à pneumocoques, ont conduit à des recherches cliniques et expérimentales destinées à étendre leurs indications.

C'est ainsi, que dépassant le cadre des maladies à germes visibles, la sulfamidothérapie a montré son efficacité dans des affections à virus, telles que la maladie de Nicolas Favre et la fièvre aphteuse. Il était naturel d'en tenter l'application en pathologie nerveuse, et plus particulièrement dans les myélites aiguës et les encéphalites dont l'évolution spontanée est redoutable dans la majorité des cas.

L'étude du traitement sulfamidé appliqué aux myélites aiguës a fait l'objet de ce travail après l'observation d'un cas suivi dans le Service du Dr MILHIT à l'Hôpital Bretonneau.

La guérison de cette affection habituellement grave, obtenue rapidement avec *restitutio ad integrum*, nous a paru assez significative après traitement par le Para-

amino phényl-sulfamido-pyridine. Aussi avons-nous jugé intéressant de grouper des faits analogues observés dans les myélites aiguës transverses et dans certaines affections à virus neurotrope, les unes et les autres traitées par les sulfamides.

Nous ne reviendrons pas sur la gravité habituelle des myélites aiguës dont la terminaison est souvent mortelle. Lorsque la guérison survient c'est, dans bien des cas, au prix de séquelles fonctionnelles graves.

La guérison spontanée existe pourtant, mais il faut reconnaître qu'elle est en règle imprévisible, toujours rare et que ni le mode d'installation, ni la symptomatologie de la période initiale ne permettent d'en fixer avec certitude le pronostic terminal. Il faut donc souligner l'intérêt de l'application à une affection redoutable de la sulfamidothérapie dont les résultats heureux se manifestent dès les premières doses du médicament ; au 4<sup>e</sup> jour et parfois même plus tôt, on a pu noter une amélioration importante du syndrome neurologique.

Ce sont ces faits que nous avons rapportés joints à d'autres observations signalées par différents auteurs.

Nous étudierons ainsi successivement :

1<sup>o</sup> L'historique de la sulfamidothérapie et le mode d'action des sulfamides ;

2<sup>o</sup> La symptomatologie des myélites aiguës transverses primitives ; leur traitement par les sulfamides dans les deux observations qui font l'objet de ce travail ;

3<sup>o</sup> L'action des sulfamides observée au laboratoire et en clinique dans différentes affections à virus.

## HISTORIQUE

---

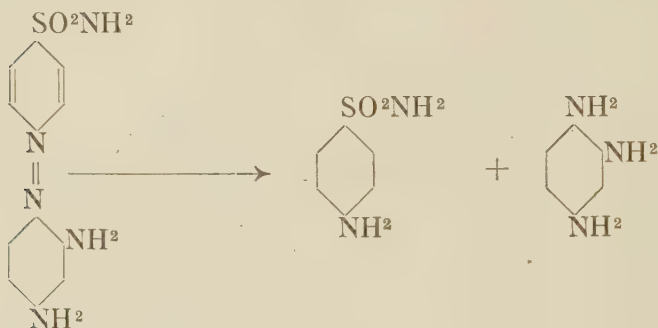
En février 1935, Gerhardt DOMAGK rapporte une série de travaux concernant l'action sur le streptocoque d'un colorant azoïque relativement peu toxique : la sulfamido-chrysoïdine. Administrée à la souris à laquelle on a préalablement inoculé une culture de streptocoque hémolytique, cette substance protège dans 60 % des cas l'animal contre l'infection, tandis que tous les animaux témoins meurent rapidement en 48 h. environ. Le même corps chimique guérit également l'infection streptococcique chez le lapin.

En France, les travaux de M. LEVADITI et WEISMANN confirment la découverte de DOMAGK, mais montrent en outre que la sulfamido chrysoïdine reste inactive *in vitro*

Quittant le domaine expérimental pour la pathologie humaine de nombreux auteurs confirment les résultats précédents en montrant le succès thérapeutique remarquable de la sulfamide (en France, Rubiazol) dans les streptococcies et plus particulièrement dans l'érysipèle.

En novembre 1935, une ère nouvelle s'ouvre pour la sulfamidothérapie avec les travaux de J. TRÉFOUËL, Mme TRÉFOUËL, F. NITTI et D. BOVET au laboratoire

d'E. FOURNEAU à l'Institut Pasteur : La sulfamido-chrysoïdine agit par rupture de la fonction azoïque et dédoublement dans les tissus en para-amino-phényl-sulfamide et triamino-benzène :



Seule, la para-amino-phényl-sulfamide comporte une activité anti-infectieuse. Le triamino-benzène, par contre, inactif, serait responsable des phénomènes de sensibilisation et d'intolérance.

La para-amino-phényl-sulfamide préparée sous le n<sup>o</sup> 1162 F se montre extrêmement active en clinique et au laboratoire dans des affections microbiennes diverses, non seulement l'érysipèle et les autres streptococcies mais aussi, comme le montrent des travaux effectués dans le monde entier, dans les méningococcies, les pneumococcies, la gonococcie, la colibacillose ainsi que sur certains virus filtrants : le trachome, la maladie de Nicolas Favre et certaines affections à virus neurotrope.

Ainsi que l'écrivent HARVIER et PÉRAULT, on peut donc conclure que la para-amino-phényl-sulfamide

se comporte au point de vue clinique et chimique comme l'élément primordial.

Dès lors, l'action anti-microbienne du produit va trouver de nombreuses applications thérapeutiques. On cherchera par la suite à en accroître la puissance et à en réduire la toxicité.

C'est ainsi que de nombreux dérivés sulfamidés, obtenus par substitution sur le groupement sulfamide de groupements divers, ont pu être expérimentés.

Sans étudier en détail les différentes formules chimiques et les produits ainsi découverts, nous rappellerons que les plus fréquemment utilisés en clinique sont :

*Les dérivés azoïques*, premiers nés ; prontozyl, rubiazol.

*Le 1162 F*, para-amino-phényl-sulfamide déjà cité.

*Les dérivés sur l'amide :*

1<sup>o</sup> d'un groupement Pyridine :

- le *para-amino-phényl-sulfamido-pyridine* ou 693 MB dont l'étude est due à WHITBY (Angleterre, 1938) ;
- Dagenan ;
- Sulfapyridine.

2<sup>o</sup> d'un groupement Thiazol :

- le *para-amino-phényl-sulfamido-thiazol* ou 2090 RP (France, 1941) ;
- sulfathiazol ;
- thiazomide.

Tout récemment enfin, signalons le sulfaméthyl-thiodiazol, 2145 RP où la substitution se fait par un groupement méthyl-thiodiazolique, étudié expérimentalement par R. L. MAYER.

---

## Mode d'action des sulfamides.

---

Après la découverte de DOMAGK et les perfectionnements apportés par TRÉFOUËL et ses collaborateurs et par WHITBY, les sulfamides prenaient rang de façon incontestable parmi les médications anti-infectieuses. Pourtant, dès les premiers succès, les modalités d'action des sulfamides venaient poser de nombreux et difficiles problèmes. On avait d'abord constaté qu'ils n'exerçaient *in vitro* aucune action antiseptique sur les cultures microbiennes, mais qu'ils agissaient à retardement en entravant la reproduction des germes, dont l'arrêt de multiplication se produisait à la cinquième ou sixième génération. Ce fait paraissait justifier la théorie de la bactériostase de FOURNEAU et son école, théorie la plus généralement admise.

Nous rappelons que l'interprétation de ces résultats a donné lieu à diverses théories dont nous résumons ci-dessous les principaux arguments.

### I. — Théorie de l'école Fourneau.

La para-amino-phényl-sulfamide agirait par elle-même car :

a) *In vitro*, on constate une action bactériostatique en opérant avec des cultures de streptocoques faites en eau peptonée sucrée.

b) Si l'on dose la sulfamide dans le sang et le liquide céphalo-rachidien, on constate que les concentrations trouvées sont du même ordre de grandeur que celles employées *in vitro*.

c) L'état réfractaire créé chez l'animal par la para-amino-phényl-sulfamide est en rapport direct avec la concentration de la sulfamide dans le sang et disparaît dès que ce produit est éliminé.

## II. — Théories de Mayer et de Schaffer.

La para-amino-phényl-sulfamide agirait par production, à partir de la sulfamide, d'un dérivé d'oxydation directement actif.

Cette oxydation pouvant se faire *in vitro* comme *in vivo* aboutirait à la formation de para-hydroxyl-amino-phényl-sulfamide, produit instable, mais qui agit immédiatement par bactériostase sur le lieu même de sa production.

Mais la fonction sulfamide ne tient pas la place essentielle : « L'activité anti bactérienne est causée, dit MAYER, par un groupement azoté aromatique et conditionnée par la présence en para, par rapport à ce premier, de certaines fonctions secondaires déterminées telles que les fonctions sulfamide, sulfone ou le groupe carboxyle ».

### III. — Théorie de Levaditi.

Pour LEVADITI, l'organisme intervient activement :

1<sup>o</sup> En assurant la production d'un principe X qui agit d'autant mieux qu'il intervient à l'état naissant ;

2<sup>o</sup> Dans la dispersion et l'élimination du médicament ;

3<sup>o</sup> Dans la suppression totale ou partielle du potentiel prolifératif capsulogène et toxigène du microbe ;

4<sup>o</sup> Enfin, le rôle de l'appareil phagocytaire est très important.

### IV. — Les travaux de Jeanneney et Castanet.

Ces auteurs précisent que la sulfamide agit comme catalyseur et concourt à la production d'anticorps par la formation d'azo-protéides au contact de l'antigène (protéine du microbe), s'unissant ensuite aux haptènes du tissu sanguin. Le tout ne se produisant qu'en présence d'un co-ferment : l'acide uronique.

Plus récemment enfin, la conception de Woods est venue apporter des éléments nouveaux et permet d'expliquer dans une certaine mesure les cas de sulfamido-résistance. Les travaux de Woods ont montré l'action empêchante exercée tant *in vitro* qu'*in vivo* par l'acide para-amino-benzoïque à l'égard de l'effet bactériostatique et curatif de certains dérivés sulfamidés. Woods a pu ainsi formuler l'hypothèse suivante :

La sulfamide empêche la multiplication normale

des germes en s'insinuant dans le complexe *enzyme + facteur du métabolisme* afin d'en éliminer celui-ci. Si on introduit dans la réaction un excès d'acide para-amino-benzoïque, l'action de la sulfamide est neutralisée. Le fait est confirmé par l'expérience, tant *in vitro* qu'*in vivo*. Le médicament aurait ainsi une action directe aboutissant à l'arrêt de la multiplication du germe par interférence entre le dérivé sulfamidé et un facteur essentiel du métabolisme microbien. l'acide para-amino-benzoïque ou dérivé s'en rapprochant.

On peut admettre qu'à cette action directe sur le germe s'ajoute une action indirecte, si le médicament s'attaque aussi au facteur de métabolisme élaboré par l'organisme.

Mais on peut aboutir également à cette conclusion que l'acide para-amino-benzoïque négative l'action de la sulfamide, non pas en tant que facteur essentiel du métabolisme bactérien, mais en se substituant à elle grâce à des affinités chimiques particulières, mettant ainsi le germe à l'abri de l'influence bactériostatique du produit.

Telles sont les conclusions de LEVADITI à la suite de travaux récents, ajoutant qu'à cette action *bactériostatique* il faut adjoindre l'action secondaire de l'organisme lui-même qui met en jeu les armes défensives dont il dispose (anticorps phagocytes) pour détruire les germes dont la prolifération a été arrêtée par la chimiothérapie et achever ainsi l'œuvre de stérilisation.

Ces différentes conceptions, celle de Woods en particulier, expliquent peut-être dans une certaine mesure

l'incertitude des résultats de la chimiothérapie dans certaines affections et les cas de sulfamido-résistance.

Si nos connaissances paraissent se préciser sur le mode d'action des sulfamides dans les infections à germes visibles, il n'en va pas de même pour les affections à virus et l'on en est réduit à de pures hypothèses pour expliquer l'activité thérapeutique des sulfamides dans ce dernier cas.

Cependant, la mise en œuvre de moyens aussi perfectionnés que l'ultramicroscopie électronique permet de penser que les ultra-virus diffèrent des germes visibles par des caractères très particuliers et avant tout par l'absence d'organisation des corps élémentaires, l'inégalité de leurs dimensions, l'absence de membrane limitante et de structure interne.

Ainsi, on peut imaginer l'action des sulfamides sur ces corpuscules microscopiques aujourd'hui isolés et partiellement définis sans toutefois pouvoir en déduire le mécanisme même de cette action.

---

## Etude clinique des myélites aiguës transverses.

---

Avant d'aborder l'étude des deux observations qui font l'objet de ce travail nous rappellerons brièvement la symptomatologie habituelle des myélites aiguës transverses.

On sait que la myélite transverse est la forme la plus fréquente des myélites aiguës. Elle réalise un tableau de section complète ou incomplète de la moelle dorsale ou dorso-lombaire.

Après des signes prémonitoires qui sont habituellement des courbatures dorsales, des douleurs, des fourmillements des membres inférieurs ou une rachialgie, de la céphalée témoin de la réaction méningée, la paraplégie s'installe en général brusquement. Mais la paraplégie flasque initiale est en règle de courte durée.

Les troubles moteurs sont au premier plan, l'impotence fonctionnelle est absolue.

Les réflexes tendineux souvent incomplètement abolis vont s'exagérer rapidement.

Le réflexe cutané plantaire se fait en extension : signe de Babinski bilatéral.

Les troubles sensitifs objectifs sont constants et

marqués ; l'anesthésie à tous les modes jointe à l'abolition des réflexes cutanés abdominaux ou aux modifications du médio-pubien permet de situer en général le foyer de lésions de la substance blanche dans la moelle dorsale inférieure.

Les troubles sphinctériens sont constants et importants, à type de rétention ou d'incontinence.

Par ailleurs, les signes généraux sont légers : fièvre modérée, sauf si des symptômes méningés viennent s'ajouter au tableau clinique. Bien souvent, l'épisode infectieux est si discret qu'il est difficile de l'affirmer.

Au bout de quelques jours, le tableau clinique se précise dans le sens d'une paraplégie spasmodique, des troubles trophiques apparaissent.

La ponction lombaire montre soit une leucocytose à prédominance lymphocytaire, soit une dissociation albumino-cytologique.

Une telle évolution comporte un pronostic vital réservé ; en effet, la mort est possible, soit rapidement en quelques jours, soit par aggravation progressive forme ascendante, ou par infection secondaire.

Lorsque la survie est obtenue, le pronostic fonctionnel est par contre des plus sombres, le passage à la spasmodicité faisant souvent de ces malades des infirmes.

La guérison complète est possible quoique exceptionnelle.

Tel est le tableau clinique habituel des myélites aiguës transverses.

L'étiologie et la pathogénie de ces myélites permet de distinguer deux grands groupes :

— Tantôt la myélite fait partie d'un syndrome neurologique plus vaste et relève suivant les cas d'une poliomyélite, d'une névraxite épidémique ou d'une sclérose en plaques.

— Tantôt au contraire la myélite transverse est une maladie autonome primitive répondant à la description classique. Ce dernier cas seulement nous retiendra et nous lui rattachons les deux observations suivantes.

### Observation I.

(M. MILHIT, FOUQUET, RAYNAUD,  
*Bull. et Mém. Soc. M. H.*, 14 mars 1941).

Hélène Leg..., âgée de 10 ans, entre à la salle Bouulloche le 5 janvier 1941, atteinte depuis le matin d'une paralysie soudaine des membres inférieurs avec élévation thermique. Cette paralysie a été précédée de quelques troubles apparus le 1<sup>er</sup> janvier : fourmillements avec sensation d'engourdissement du pied droit. Le lendemain, les mêmes phénomènes se produisent, mais au pied gauche. Les jours suivants, ces troubles s'étendent aux membres inférieurs tout entiers, au tronc et même aux bras.

Le 2 janvier, l'enfant se plaint de ne plus sentir ses pieds ; le même jour, elle perdait involontairement ses urines. Le 5 janvier enfin, elle est brusquement dans l'impossibilité de mouvoir ses membres inférieurs.

A son entrée le 5 janvier, nous sommes en présence d'une fillette un peu pâle, parfaitement consciente, répondant admirablement aux questions qui lui sont posées.

Sa température est à 38°.

L'examen neurologique montre que :

*La motilité volontaire* est totalement abolie aux membres inférieurs. Aucune ébauche de mouvement n'est possible. L'enfant est par ailleurs incapable de s'asseoir seule, même si on lui fournit un point d'appui en immobilisant ses cuisses.

Aux membres supérieurs, tous les mouvements sont possibles ; la force musculaire segmentaire est normale, égale des deux côtés.

*Les réflexes tendineux* rotuliens, achilléens et médio-pubiens sont abolis.

Les cutanés abdominaux sont abolis également.

Le réflexe cutané plantaire se fait en extension avec signe de l'éventail.

Le phénomène du triple retrait se produit par une excitation même très faible.

Il n'y a ni clonus du pied, ni de la rotule.

Aux membres supérieurs, les réflexes sont égaux, symétriques et normaux.

*Les troubles de la sensibilité* sont marqués.

Spontanément, l'enfant se plaint de ne pas sentir ses membres inférieurs, mais elle n'y ressent aucune douleur. Les sensibilités tactile, thermique et douloureuse sont abolies aux membres inférieurs et au tronc. La limite supérieure de cette anesthésie remonte à D6. Cette limite est égale des deux côtés. Sur une hauteur de 2 cm. environ existe une zone d'hypoesthésie au-dessus de laquelle la sensibilité redevient normale.

La sensibilité profonde est également abolie, avec perte de la notion de position des orteils. La pression de la

face interne du tibia, le pincement du tendon d'Achille ne sont pas ressentis.

*Les troubles trophiques* à l'entrée, premier jour de la paralysie, manquent complètement : pas de modifications de la peau, ni des phanères.

*Les troubles sphinctériens* par contre sont intenses :

- incontinence d'urines,
- constipation opiniâtre.

Par ailleurs, les *membres supérieurs* sont normaux, aucun trouble de coordination. L'épreuve du doigt au nez, les marionnettes sont correctement exécutées. Aucun trouble de la sensibilité superficielle ni profonde.

*Les paires craniennes* sont toutes également intactes : pas de nystagmus, ni d'abolition de réflexe du voile, ni troubles de l'équilibre.

Le fond d'œil est absolument normal.

*Le rachis* est souple, non déformé, une radiographie précisera son intégrité.

La P. L. retire un liquide clair.

Sa tension est de 20 cm. au manomètre de Claude.

La compression abdominale et des jugulaires donne lieu à une brusque hypertension (50 cm.) suivie d'une descente rapide.

L'examen du L. C. R. montre qu'il contient 4 lymphocytes par millimètre cube.

L'albuminorachie est à 0 gr. 50 (néphélémétrie).

Le glucose atteint 0 gr. 60.

Les chlorures sont à 7 gr. 32 ‰.

La réaction de B.-W. est négative.

L'épreuve du benjoin colloïdal donne une précipitation dans les tubes 5, 6, 7 et 8:

Le reste de l'examen somatique est négatif :

- le cœur est régulier ;
- les poumons normaux ;
- le foie et la rate ne débordent pas les fausses côtes ;
- la gorge n'est pas rouge. L'enfant n'en a pas souffert dans les jours précédents.

Une numération globulaire donne les résultats suivants :

|                    |           |
|--------------------|-----------|
| Hématies.....      | 3.900.000 |
| Hémoglobine.....   | 80 %      |
| Leucocytes.....    | 9.200     |
| Polys. neutro..... | 58 %      |
| Eosinophiles.....  | 4 %       |
| Lymphocytes.....   | 2 %       |
| Monocytes.....     | 25 %      |
| Grands mono.....   | 11 %      |

Nous sommes en présence d'une myélite aiguë transverse, d'étiologie imprécise. Nous ne trouvons, chez l'enfant, aucun stigmat de spécificité ; les réactions sérologiques sont négatives dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien.

Chez les parents de l'enfant, on ne trouve aucun passé pathologique méritant de retenir l'attention.

Chez la fillette, dans les jours qui ont précédé l'apparition de la paralysie, aucun signe spécial : ni angine, ni frisson, ni élévation thermique notable. On retrouve simplement dans les antécédents de notre malade un épisode méningé survenu en mars 1940 ayant débuté brusquement par une élévation thermique à 40°, des vomissements abondants. Il avait tourné court en quelques jours. La P. L. n'avait montré qu'une légère leucocytose rachidienne sans modification du sucre, ni de l'albumine.

En présence de cette myélite transverse aiguë, on institue un traitement anti-infectieux :

- salicylate de soude 3 gr. par jour ;
- uroformine en lavement ;
- septicémine en injection quotidienne ;
- 693 RP (Dagenan), 2 gr. *per os* par jour poursuivi jusqu'au 26 janvier.

Le 6 janvier. — Etat stationnaire.

Température toujours à 38°.

Le 7 janvier. — Apparaît une volumineuse phlyctène du talon gauche.

Le 8 janvier. — Température à 38°.

L'eschare talonnière ne s'étend pas, mais l'enfant ressent le besoin d'uriner.

Réapparition de quelques mouvements du gros orteil droit.

Le 9 janvier. — Quelques mouvements des orteils du pied gauche redeviennent possibles.

Mouvements plus nets à droite.

Le 10 janvier. — La température jusque-là à 38° revient à 37° et s'y maintiendra désormais.

Réapparition des mouvements du pied gauche.

A droite, quelques mouvements du genou.

L'eschare talonnière se cicatrise.

Dès lors, chaque jour on peut noter une amélioration de la paralysie.

Le 15 janvier. — Les talons peuvent être soulevés.

Les réflexes ne sont pas modifiés.

Les troubles sphinctériens s'atténuent : mictions moins impérieuses.

La sensibilité reparait. Mais les erreurs entre le toucher

et la piqûre, le chaud et le froid sont fréquentes. La sensibilité profonde reste la plus troublée.

Le 18 janvier. — Même état.

Une nouvelle P. L. montre 8,4 leucocytes par millimètre cube, albumine subnormale, benjoin colloïdal normal.

Le 20 janvier. — *Tous les mouvements* des membres inférieurs sont redevenus possibles. Flexion-extension des pieds, des jambes, des cuisses. La force musculaire revient surtout à l'extrémité proximale. Légère hypotonie musculaire.

*Les réflexes* achilléens sont reparus ; rotuliens sont très faibles, mais existent et sont même légèrement diffusés ainsi que le médio-pubien.

Le signe de Babinski persiste surtout à gauche.

Les réflexes d'automatisme médullaire sont encore nets.

*La sensibilité* superficielle est revenue à tous les modes, tout au plus existe-t-il encore une légère bande d'hypoesthésie à la partie inféro-droite de l'abdomen.

Les troubles de la sensibilité profonde persistent.

Les troubles sphinctériens s'atténuent : selles normales, mictions moins impérieuses.

Le 22 janvier. — La motilité volontaire progresse de jour en jour.

Les réflexes achilléens, rotuliens, médio-pubien sont normaux.

Les réflexes d'automatisme médullaire persistent.

Le réflexe cutané plantaire se fait toujours en extension.

Le 25 janvier. — La motilité volontaire est en progression nette.

La force musculaire reste très diminuée.

Le signe de Babinski, les réflexes d'automatisme médullaire sont toujours nets.

La sensibilité est normale.

Plus de troubles sphinctériens.

L'amélioration se poursuit rapidement de sorte que :

Le 1<sup>er</sup> février. — La malade commence à marcher en prenant point d'appui. Le signe de Babinski, les réflexes d'automatisme médullaire sont plus lents à disparaître et persistent jusque vers le 15 février.

Le 25 février. — La marche est sensiblement normale.

La force musculaire entièrement revenue.

Les réflexes tendineux et cutanés normaux.

Il ne reste rien des troubles massifs du début, et l'on peut parler de guérison complète survenue en deux mois.

Des examens électriques (Dr LE GOFF) avaient d'abord montré une hypoexcitabilité nette des nerfs et des muscles des membres inférieurs, sans modification qualitative nette de l'excitabilité (les 23 janvier et 3 février).

Le 28 février. — L'excitabilité est devenue subnormale.

Les dernières nouvelles de notre petite malade, actuellement à Hendaye, sont excellentes. Le 28 janvier, elle écrivait : « Je suis en très bonne santé ; maintenant je ne fais plus au lit ou quelquefois par hasard. Je cours très bien et je marche bien. »

Et le 9 février : « Je galope très bien avec mes petites camarades. »

## Observation II.

(M. GUILLAIN et Mlle CORRE,

Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 11 novembre 1940).

M. M... Jean-Marie, âgé de 50 ans, est admis à la Clinique neurologique de la Salpêtrière le 11 novembre 1939 pour paraplégie flasque.

Au début de novembre, il a présenté une angine qui s'améliore rapidement.

Le 7 novembre. — Il ressent des douleurs lombaires.

Le 8 novembre. — Apparaît une paralysie des deux membres inférieurs, d'abord incomplète, puis totale le 10.

Dès le 8, la rétention d'urines est complète, nécessitant le sondage ; la constipation opiniâtre.

En même temps, le malade accuse des paresthésies, des fourmillements sur toute la partie inférieure du corps jusqu'à la ligne mamelonnaire.

Le 12 novembre. — L'examen neurologique montre la symptomatologie suivante :

1° Paraplégie complète des deux membres inférieurs. Aucun mouvement n'est possible dans aucun segment de membre ;

2° Abolition des réflexes achilléens et médio-plantaires, conservation des réflexes rotuliens.

Signe de Babinski du côté droit. Le réflexe cutané plantaire gauche ne peut être recherché à cause d'une blessure ancienne de guerre du pied avec section des tendons.

Abolition des réflexes cutanés abdominaux supérieurs, ébauche de réflexes dits de défense avec triple retrait des membres inférieurs ;

3° Douleurs dans la région lombaire.

Paresthésie dans les membres inférieurs.

Des troubles des sensibilités tactile, thermique, douloureuse existent jusqu'à la ligne mamelonnaire ;

4° Troubles sphinctériens : rétention d'urines, constipation opiniâtre ;

5° Absence de tout symptôme méningé.

6° Etat subfébrile. Poids régulier à 80. T. A. 12, 5-8.

Dans les urines, on ne trouve ni sucre ni albumine.

7° L'examen hématologique montre :

|                   |           |
|-------------------|-----------|
| Hématies .....    | 5.190.000 |
| Hémoglobine.....  | 95 %      |
| Leucocytes .....  | 10.200    |
| Polyneutro.....   | 78        |
| Polyéosino .....  | 3         |
| Lymphocytes.....  | 3,5       |
| Moyens mono.....  | 7         |
| Grands mono ..... | 8,5       |

8° Par ailleurs, on note l'absence de bacilles diphtériques dans le naso-pharynx.

La radio du rachis est normale.

Les réactions de Bordet-Wassermann et de Kahn sont négatives.

Il n'a pas été pratiqué d'examen du liquide céphalo-rachidien car la ponction lombaire doit être évitée dans les affections médullaires aiguës.

Le malade est traité du 11 au 18 novembre par le 693 ; il a reçu une dose totale de 29 gr. à raison de :

6 comprimés par jour durant 4 jours, 4 comprimés par jour les 4 jours suivants.

Le 24 novembre. — On constate déjà une grande amélioration. Le malade a récupéré de nombreux mouvements des membres inférieurs. Ceux-ci peuvent être soulevés au-dessus du plan du lit, les mouvements de flexion et d'extension de la jambe, d'abduction et d'adduction de la cuisse sont possibles, quoique faibles.

Les troubles sphinctériens sont atténués.

Notons toutefois l'existence d'une eschare au niveau du pli inter-fessier ; elle augmentera les jours suivants,

devenant noirâtre et prenant un aspect presque gangréneux.

L'amélioration des troubles moteurs, sensitifs, trophiques, continue durant les mois de janvier et de février. Les réflexes achilléens, abolis au début de l'affection, redeviennent normaux; le signe de Babinski disparaît; l'eschare fessière se cicatrise.

Lorsque le malade sort de la Salpêtrière, le 17 février 1940, il ne subsiste de l'affection grave de la moelle qu'il a présenté qu'une infection vésicale avec urines purulentes.

Revu en août 1940, il était capable de faire à pied plusieurs kilomètres. L'infection urinaire persistait, atténuée d'ailleurs et n'ayant aucune répercussion sur l'état général.

Dans ces deux observations, le diagnostic de myélite aiguë infectieuse repose sur différents arguments cliniques : la poussée fébrile du début dans le premier cas, l'angine dans le deuxième.

Doit-on conclure qu'il s'agit également de myélites primitives et non de myélites relevant d'une affection neurologique connue et classée.

a) *La névraxite épidémique :*

Les forces médullaires ou basses de la névraxite épidémique réalisent des tableaux complexes souvent associés à des phénomènes radiculaires ou névritiques. Mais dans aucune de nos deux observations on n'a observé de phénomènes mésocéphaliques, les paires craniennes étaient intactes; il n'y avait ni hypersomnie, ni myoclonie et dans l'évolution ultérieure pas d'accidents parkinsoniens.

b) *Sclérose en plaques :*

La sclérose en plaques dans sa première poussée peut réaliser un tableau de myélite aiguë transverse ; d'autre part, des accidents myélitiques ont été signalés au cours des poussées ultérieures de l'affection. Mais aucun de nos deux malades n'a présenté de signes neurologiques diffusés aux membres supérieurs, ni de signes méningés et par la suite, l'absence d'atteinte des nerfs craniens, d'atteinte oculaire, ou cérébelleuse ont permis d'éliminer cette hypothèse.

c) *La poliomyélite :*

La poliomyélite dans ses formes atypiques diffuses avec atteinte de la substance blanche se traduit par de véritables formes spasmodiques, mais l'amyotrophie y est précoce et revêt une topographie radiculaire, ce que nous n'avons constaté chez aucun de nos sujets.

Il s'agit donc bien dans les deux observations de myélites aiguës transverses primitives dont nous avons vu la gravité habituelle, menaçant la vie du malade ou tout au moins laissant des séquelles motrices redoutables.

Dans sa thèse (Toulouse, 1934) André SOL étudie en détail un certain nombre d'observations de myélites aiguës ou subaiguës primitives. Sur 18 cas, nous avons relevé 7 évolutions mortelles, 5 guérisons au prix de séquelles importantes, 6 évolutions vers la guérison complète dont 4 obtenues en quelques mois ou années seulement. Ainsi, la mortalité est, pour SOL, de 38%

des cas, le passage à la chronicité de 28% et la guérison est seulement obtenue dans 1/3 des cas environ. Encore, si la guérison complète est possible, elle est en outre lente à obtenir.

Dans nos deux observations, au contraire, il semble que la guérison ait été rapidement et complètement obtenue sans aucune séquelle.

Dans la première observation en effet, dès le troisième jour, quelques mouvements redeviennent possibles ; les troubles sphinctériens diminuent. Le 6<sup>e</sup> jour, l'amélioration est déjà très sensible, une eschare talonnière apparue précocement se cicatrise.

Quinze jours après le début du traitement, tous les mouvements sont redevenus possibles. Les troubles réflexes sont très atténués. La sensibilité superficielle est subnormale.

En 6 semaines environ, on peut parler de guérison complète.

Dans la deuxième observation, 15 jours après le début du traitement, on constate déjà une amélioration sensible et la récupération de nombreux mouvements des membres inférieurs. Trois mois à peine après le début, la guérison est complète.

Certes, il est difficile d'affirmer que ce résultat est dû exclusivement à la sulfamidothérapie. Cependant, l'évolution rapidement et complètement favorable de ces deux cas de myélite transverse comparée à l'évolution beaucoup plus lente avec récupération fonctionnelle obtenue en plusieurs mois ou même plusieurs années seulement des myélites observées avant l'ère

des sulfamides est un argument important en faveur d'une action efficace de cette thérapeutique.

De ces données cliniques qui nous ont paru encourageantes, nous voulons rapprocher les résultats obtenus par l'expérimentation sur l'animal inoculé avec des virus différents et traité par les sulfamides.

---

## Etudes expérimentales sur l'action des sulfamides dans les affections à virus.

---

A la suite des recherches expérimentales faites dans le but de déterminer l'action des sulfamides sur les germes visibles, de nombreux travaux ont été entrepris en vue de définir l'action de ces mêmes médicaments sur les affections à virus.

C'est ainsi qu'un rapport fait par ROSENTHAL, WOLEY et BAUER aboutissait à la conclusion que certaines infections à virus sont heureusement influencées par les sulfamides, en particulier, le Prontosil I aurait une action protectrice sur la chorio-méningite de la souris, obtenue par injection intra-cérébrale du virus d'Armstrong et Lillie. Fait confirmé par Ph. GREEY. A la suite de ce rapport, de nombreux travaux faits tant en France qu'à l'Etranger n'ont pas mis en évidence cette action protectrice des dérivés sulfamidés (M. RONSE, GZURIC, MAC KINLEY, E. J. SINCLAIR, E. AGRÉE).

D'autres auteurs étudiant la rage expérimentale du rat (P. GROOS, F. COOPER, M. LEWIS, B. F. HART, E. EVANS) concluent à l'inefficacité des sulfamides. Le 1162 F administré *per os* au rat inoculé par voie

intracrânienne prolonge un peu la vie de l'animal sans cependant le protéger. Résultat également négatif dans la poliomyélite expérimentale (GZURIC, S. R. KELSON, W. E. SCHULTZ, J. A. TOOMEY et W. S. TAKES, WAGNER, E. C. ROSENOW, G. LEVADITI).

Ce dernier auteur, à la suite de ses recherches, aboutit à la conclusion que les propriétés curatives des dérivés benzéniques sulfurés azoïques ou non, à fonction sulfamide, sulfone ou sulfoxyde se révèlent inférieures lorsqu'il s'agit de maladies dues à des ultra-virus neurotropes. Cependant, une certaine activité a été constatée dans la fièvre aphteuse et la lymphogranulomatose inguinale. De même, R. L. MAYER, à la suite d'essais de chimiothérapie du tétanos conclut que l'activité anti-tétanique de l'amino-benzène sulfamide et son dérivé pyridinique s'exerce non seulement sur l'infection avec terre tétanifère, mais également sur celle provoquée par des bacilles purs. Action dirigée contre le bacille lui-même. *In vitro* la para-amino-benzène sulfamide présente une action neutralisante marquée sur la toxine tétanique, *in vivo* pas d'action nette.

Tels sont les résultats de l'expérimentation assez peu concluants, dans l'ensemble inférieurs aux résultats cliniques obtenus tant sur les myélites, comme l'ont montré les deux observations étudiées, que sur d'autres affections neurologiques dont il nous paraît intéressant de résumer quelques cas.

---

## Action des sulfamides sur d'autres affections à virus neurotrope.

---

Un certain nombre d'observations ont été publiées sur des cas de guérison d'affections neurologiques diverses par les sulfamides.

En septembre 1938, A. STOIANOVICI rapporte dans le *Romania Medical* un cas de myélite infectieuse aiguë traité par le Prontosil. Il s'agit d'un malade âgé de 30 ans, atteint de myélite transverse avec réaction méningée. Traité le 3<sup>e</sup> jour par le Prontosil à raison de 5 cc. intraveineux par jour et 3 ou 4 injections intra-musculaires, le malade a reçu au total 25 injections. Dès le 7<sup>e</sup> jour, disparition des signes méningés ; la mobilité est partiellement revenue, de même que la sensibilité ; la température redevient normale. La guérison est obtenue en 2 mois avec persistance d'une marche un peu hésitante au membre inférieur droit, qui disparaît par la suite.

H. LEICHENGER, H. MILSER et H. LACK publient le résultat du traitement de la chorio-méningite lymphocytaire récurrente par le sulfanilamide.

Une première atteinte suivie de 4 rechutes a été

favorablement influencée par le traitement. Les 4 rechutes traitées par le 1162 F ont donné une réponse nette à la sulfamide. Pour la quatrième rechute, un essai de traitement par l'aspirine est resté sans succès, alors que la température cède à nouveau rapidement à la sulfamide.

I. SCHJOTH-IVERSEN signale chez une fillette de 12 ans la guérison d'une encéphalite vaccinale par la sulfapyridine.

DE GRAILLY a obtenu un succès analogue après 8 gr. 50 de sulfapyridine chez une fillette de 10 ans 1/2.

Mais surtout deux observations nous ont paru intéressantes à citer, car plus démonstratives peut-être d'une action vraisemblable de la sulfamidotherapie.

Dans la première, il s'agit d'une encéphalite infectieuse guérie par la sulfamido-pyridine (L. ARNAUD, *Maroc médical*).

Un enfant de 7 ans présente 8 jours après une angine, un état comateux avec hémiplegie droite et mouvements convulsifs, phénomènes bulbaires.

Devant l'aggravation rapide des signes, en dépit d'une mastoïdectomie pratiquée d'urgence, l'auteur tente la sulfamidotherapie à raison de 2 ampoules de soludageon intra-musculaire par jour. Dès le lendemain, l'amélioration est nette. Deux jours après le début du traitement, la température est normale, l'hémiplegie a disparu.

Mais, après cessation de toute médication, l'apparition de secousses dans la main et le bras droit, une traction intermittente de la tête et des yeux vers la

gauche, fait reprendre le traitement sulfamidé. La disparition de ces symptômes suit rapidement la reprise du traitement et l'enfant sort de l'hôpital guéri sans séquelles, un mois après son entrée.

La deuxième observation, plus démonstrative encore peut être publiée récemment par le professeur G. GUILLAIN et R. TIFFENEAU, concerne l'action favorable de la sulfamidothérapie dans un cas d'encéphalite choréique grave.

Il s'agit d'une malade âgée de 22 ans, atteinte au cours d'une chorée de Sydenham de manifestations encéphaliques graves : agitation considérable, grand délire hallucinatoire avec confusion mentale, parole incompréhensible. Le chloral, les injections de gardénal sodique n'ont aucune influence calmante. L'état s'aggrave au contraire.

L'agitation de la face et des membres est extrême, avec ecchymoses traumatiques. La confusion mentale est absolue. Les signes s'accompagnent d'une incontinence d'urines avec température aux environs de 38°, pouls à 88.

L'hémoculture est négative.

La para-amino-phényl-sulfamide donnée à la dose de 5 gr. par jour. La première dose donnée étant d'emblée 2 gr. 50, amène une amélioration considérable en 48 heures. Le traitement par le 1162 F est poursuivi à la dose de 5 gr. pendant 6 jours, puis réduit progressivement.

La guérison est complète après une dose totale de 45 gr.

Cette observation nous paraît plus démonstrative encore en raison de la gravité extrême des phénomènes encéphalitiques au cours de la chorée avec pourcentage très faible des chances de guérison par les traitements habituels. La guérison en effet dans les cas les plus heureux ne se produit jamais dans un délai aussi bref que dans le cas rapporté.

Une autre observation d'encéphalite zonateuse guérie par les sulfamides a été signalée par DEREUX : guérison obtenue en 10 jours sans séquelles par la sulfa-pyridine employée *per os* et en injections intramusculaires.

---

## Les accidents nerveux de la sulfamidothérapie.

---

Depuis que le traitement d'un grand nombre d'affections microbiennes par les sulfamides est entré dans la pratique courante, on sait que de nombreux incidents et accidents thérapeutiques ont été rapportés.

Nous nous bornerons à rappeler les principaux d'entre eux : érythèmes et manifestations cutanées, ictères, perturbations rénales allant jusqu'à l'anurie, anémies, agranulocytoses. Les accidents nerveux moins fréquents doivent être connus car il pourrait sembler au premier abord paradoxal d'utiliser, dans les affections neurologiques, une thérapeutique qui n'est pas absolument sans danger pour le système nerveux. Mises à part les manifestations à type de polynévrites, de névrite optique observées au cours du traitement par l'uliron (disulfamide), actuellement abandonné, les accidents doivent être divisés en deux groupes. Les uns, et nous ne nous y arrêterons pas, sont dus à l'action locale escarriifiante d'un solvant caustique de la sulfapyridine et comme tels se traduiront par des manifestations diverses suivant le lieu

d'injection : sciatique avec lésion dégénérative en cas d'injection basse à la fesse, lésion médullaire, méningée ou radiculaire en cas d'injection rachidienne. Les autres accidents, infiniment plus intéressants car ils traduisent l'imprégnation toxique générale de l'organisme prédominant sur le système nerveux, sont heureusement fort rares.

Ils consistent en polynévrites et en polyneuromyosites graves, et ne s'observent guère qu'avec la sulfapyridine, surtout dans les cas où l'on a atteint des doses élevées et où l'on a prolongé sans interruption plusieurs semaines la sulfamidothérapie, 300 gr. de sulfapyridine absorbés en un mois dans un cas d'Auguste DRIESSENS et PARIS.

En pratique, on préviendra de tels accidents en appliquant les règles aujourd'hui bien établies, de la posologie des sulfamides, dont l'efficacité est d'autant plus franche que l'on a prescrit des doses fortes d'emblée pendant un temps relativement court, et rapidement décroissantes.

Ces complications ne sauraient donc discréditer une thérapeutique qui a suffisamment fait ses preuves par ailleurs pour trouver ses indications en pathologie nerveuse aussi bien qu'en pathologie aiguë respiratoire ou infectieuse.

---

## CONCLUSIONS

---

I. — Les sulfamides paraissent douées d'une action thérapeutique dans certaines affections à virus neurotrope graves de type variable.

C'est ainsi qu'on a pu observer des guérisons en cas, de myélites aiguës, d'encéphalites, soit encéphalites infectieuses indéterminées ou encéphalites post-vaccinales ou encéphalites de la chorée ou du zona.

Au contraire, dans d'autres affections, la sulfamidothérapie semble rester sans aucune action ; il en est ainsi de la chorée, de la poliomyélite.

II. — Les cas heureux étudiés présentent tous, qu'il s'agisse de myélites ou d'encéphalites, un certain nombre de points communs intéressants à souligner. L'action thérapeutique favorable des sulfamides s'est manifestée avec une rapidité surprenante. Dans tous les cas, on a observé dès les premières doses du médicament une régression des manifestations pathologiques quelle qu'eût été leur gravité. Six à huit jours après le début du traitement dans les cas les moins rapides, plus souvent dès la 48<sup>e</sup> heure, on a pu assister à une amélioration notable.

Cette action s'est poursuivie progressivement pour aboutir à la régression complète. Dans tous les cas en effet, la guérison a été obtenue sans séquelles en 3 semaines, 1 mois ou 2 mois.

Rapidité d'action de la thérapeutique, guérison complète sans séquelles en un temps relativement court, telles en sont les modalités cliniques particulières.

III. — S'il est encore difficile en l'état actuel de nos connaissances de fixer les indications de la sulfamidothérapie dans les affections à virus neurotrope, il n'en est pas moins vrai que celle-ci, étant donné les résultats cliniques obtenus jusqu'alors, doit être tentée dans tous les cas graves.

La posologie semble être la même que celle appliquée au traitement des affections bactériennes. En effet, dans l'observation de MILHIT, FOUQUET et RAYNAUD, la dose totale utilisée en 20 jours a été de 40 gr., chez une enfant de 10 ans, pesant 31 kgr.

Le professeur GUILLAIN et Mlle CORRE ont donné 20 gr. en 8 jours chez un adulte à raison de 3 gr. par jour pendant 4 jours, 2 gr. les 4 jours suivants.

De GRAILLY prescrit 8 gr.50 en 6 jours chez un enfant de 10 ans 1/2.

L. ARNAUD administre une dose totale de 16 gr. chez un enfant de 7 ans, à raison de 2 gr. par jour pendant 5 jours, puis après cessation brusque du médicament et reprise des signes pathologiques 1 gr. par jour pendant 6 jours.

Le professeur GUILLAIN et TIFFENEAU enfin donnent

5 gr. par jour pendant 6 jours, la dose initiale étant de 2 gr. 50, puis réduisent progressivement pour donner une quantité totale de 45 gr. chez une malade de 22 ans.

On s'en tiendra donc aux règles habituelles de la sulfamidothérapie. C'est à-dire : agir vite et fort par des doses initiales importantes, pouvant atteindre 20 cgr. par kilog et par jour chez l'enfant ; 10 à 12 gr. par 24 heures chez l'adulte, puis dose progressivement décroissante afin de ne pas cesser brusquement la médication et ne pas la prolonger outre mesure.

Parmi les médicaments employés, la sulfapyridine a semblé le plus efficace. Cependant il serait intéressant dans des cas analogues d'utiliser le sulfathiazol, mieux toléré que la sulfapyridine à doses égales, ou encore la sulfaméthylthiodiazol mieux toléré encore et doué d'une action bactériostatique extrêmement élevée.

Enfin, dans les cas particulièrement redoutables, on pourrait associer à la médication sulfamidée la prise d'iode sous forme de solution de Lugol qui semble accroître l'action des sulfamides dans les affections à germes visibles et qui, par analogie, pourrait peut-être donner les mêmes résultats dans les affections à virus (LEGROUX).

IV. — Si les résultats cliniques observés sont dans l'ensemble encourageants, dans le domaine expérimental les propriétés curatives des sulfamides se révèlent inférieures lorsqu'il s'agit de maladies dues à des ultra-virus neurotropes. Cette discordance des résul-

faits cliniques et expérimentaux n'est pas aussi paradoxale qu'elle peut le paraître au premier abord. En effet, les conditions d'experimentation sont très différentes des maladies contractées spontanément par l'homme ou par l'animal, et ces conditions ne sont par ailleurs pas égales. Il est donc naturel de penser que dans l'état actuel de nos connaissances la guérison des affections à virus neurotrophe traitées par les sulfamides n'est pas due à de simples rémissions spontanées, ce qui ne s'observe pratiquement pas dans des délais aussi brefs au cours d'affections aussi graves.

Les résultats heureux de la sulfamidothérapie dans les affections à virus neurotrophe nous paraissent donc pouvoir garder toute leur valeur.

Vu : le Président de la thèse,  
G. GUILLAIN.

Vu : le Doyen,  
A. BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer :  
Le Recteur de l'Académie de Paris,  
G. GIDEL.

## BIBLIOGRAPHIE

---

- ARNAUD (L.). — Encéphalite infectieuse aiguë infantile guérie par la sulfamido-pyridine. *Maroc médical*, juillet 1939.
- AUGUSTE, DRIESSENS et PARIS. — Polyneuromyosite d'origine sulfamidique (*Soc. de Médecine du Nord*, 29 mai 1942 ; *Presse médicale*, n° 47, p. 659, 27 oct. 1942).
- BLISS (E. A.) et LONG (P. H.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. et Medical*, 39, p. 483-485, déc. 1938.
- CRUCHET et VERGER. — Formes basses de l'encéphalo-myéélite épidémique (*Presse médicale*, 12 juin 1926, p. 737).
- DÉJERINE et THOMAS (A.). — Maladies de la moelle épinière (In *Traité de Médecine de Gilbert et Thoinot*).
- DEREUX. — Encéphalite zonateuse. Guérison par les sulfamides. Intérêt de la sulfamidothérapie en neurologie (*Presse médicale*, n° 43, 26 sept. 1942, p. 596).
- DEREUX et CUVELIER. — Action favorable des sulfamides dans deux cas d'infection neurotrope (*Soc. médicale et anatomo-clinique de Lille*, 3 février 1942).
- Complications nerveuses causées par les sulfamides (*Soc. médicale et anatomo-clinique de Lille*, 3 février 1942).
- DOMAGK (G.). — Ein Beitrage zur chemotherapie der bakteriellen Infektionen (*Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 15 février 1935, p. 250).
- DUBOURG et VERGER. — Myélite subaiguë primitive chez un garçon de 11 ans (*Journal médical de Bordeaux*, 30 mai 1936, p. 427).
- ETIENNE. — Sérothérapie dans 8 cas de myélites aiguës de

l'adulte par le sérum antipoliomyélitique de l'Institut Pasteur (*Bulletin Académie de Médecine*, 24 juillet 1923).

ETIENNE. — Myélite aiguë de l'adulte. Sérothérapie. Guérison (*Revue médicale de l'Est et de Nancy*, 1925).

ETIENNE, STROUP (A.) et BENECH (J.). — Sérothérapie des myélites aiguës de l'adulte par sérum de l'Institut Pasteur (*Soc. médicale des Hôpitaux de Paris*, 20 janvier 1922).

FERRU. — Névrite sciatique sulfamidique grave chez une fillette de 4 ans (*Bulletin et mémoires de la S. M. H. Paris*, 27 nov. 1942).

FIESSINGER, DUPUY, EMAM-ZADÉ. — Présentation d'un malade atteint de paralysie secondaire à l'injection intra-musculaire de soludagénan (*Bull. Soc. M. H. Paris*, 4 déc. 1942).

FINDLAY (G. M.) et Mac CALLUM (F. O.). — Chemotherapy of virus diseases (*Brit. Med. Journ.*, 16 avril 1938, p. 875).

FOUQUET. — Un cas de myélite aiguë transverse infectieuse guéri par les sulfamides (*Presse médicale*, 1941, p. 317).

GOOSS (P.), COOPER (F.), LEWIS (M.). — Chimiothérapie de la rage expérimentale du rat (*Proc. Soc. Exp. Biol.*, 40, 649, avril 1939).

DE GRAILLY (R.). — Sulfamidothérapie et encéphalite post-vaccinale (*Presse médicale*, 10 juin 1942).

GREEN. — *Brit. Journ. Exp. Pathol.*, 1940, 21, 38.

GREEN et BIELSCHOWSKY. — *Chem. ind.*, 1940, 59, 134.

GREEY (P. H.). — Etude expérimentale des dérivés sulfamidés (*Canada Med. Ass. J.*, 39, 12 (1938) ; C. 1939, 1, 3920).

GUILLAIN (G.). — Etudes neurologiques (2<sup>e</sup> série), Masson, 1925. *Annales de médecine*, juin 1924. *Bulletin Acad. de Méd.*, n° 12, 1928.

— Neuromyérites. *Annales de Médecine*, 1929.

- GUILLAIN (G.) et CORRE (Mlle). — Myélite aiguë transverse guérie par les sulfamides (*Bulletin et mémoires de la Soc. M. H. Paris*, 15 nov. 1940).
- GUILLAIN (G.) et MARQUEZY. — Le syndrome myélitique aigu (*Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, mai 1924).
- GUILLAIN (G.) et TIFFENEAU (R.). — Action favorable de la sulfamidothérapie dans un cas d'encéphalite choréique grave (*Bull. Académie de Médecine*, 27 mai 1941).
- HARVIER et PÉRAULT. — La sulfamidothérapie (Doin, éd., Paris, 1942).
- HART (B. F.) et EVANS (E.). — Inefficacité du sulfanilamide dans un cas de rage (*J. A. M. A.*, 112, 731, 25 février 1939, *Id.*, 1939, 35, 85).
- JEANNENEY et CASTANET. — Préparation immuno-chimique par la cataphylacto-transfusion (*Bull. Acad. Méd.*, 1939, 121-556-562 et *id.* 1940, 123, 781).
- JEANNENEY et CASTANET. — Action des corps azoïques sur le pouvoir hémobactéricide *in vivo* et *in vitro*. Leur mécanisme anti-infectieux (*Gaz. Hebd. des Sc. Méd. de Bordeaux*, n° 4, janvier 1939).
- KELSON (S. R.). — Emploi du sulfamide dans la poliomyélite expérimentale (*Proc Soc. exp. biol. et méd.*, 36, 718, juin 1937 et *Bull. I. P.*, 36, 733, 1938).
- MC KINLEY (E.-B.), AGRÉE (E.-G.) et MECK (J.-S.). — Sulfanilamide and virus diseases (*Science*, 87, 1938, p. 43).
- MC KINLEY (E. B.), SINCLAIR (J.) et AGRÉE (E. G.). — Chemotherapy of virus infections (*Journ. inf. Dis.*, 64, p. 36, 1939).
- LEICHENGER (H.), MILSER (H.) et LACK (H.). — Traitement de la chorioméningite lymphocytaire récurrente par le sulfanilamide (*J. A. M. A.*, 115, 10 août 1940, p. 436).
- LERI et LIÈVRE. — Myélites aiguës (in *Traité de médecine*, Roger Widal et Teissier).
- LEVADITI (C.). — Le mode d'action des dérivés benzéniques sul-

furés dans les infections microbiennes expérimentales (5<sup>e</sup> monographie de l'Institut Alfred Fournier, Paris, 1937).

- Activité thérapeutique des dérivés benzéniques sulfurés dans les maladies provoquées par les ultra-virus (*Compte rendu des séances de la Soc. de Biologie*, 127, 1938, p. 958-960).

LEVADITI (C.) et BONET-MAURY. — Les ultra-virus considérés à travers le microscope électronique (*Presse médicale*, 24 février 1942).

LEVADITI, (C.) et PÉRAULT (R.). — Mode d'action des sulfamides (*C. R. Soc. de Biol.*, 1941, 135, 1009) et (*Presse médicale*, 16 déc. 1941, p. 1336).

LWOFF, NITTI TRÉFOUËL (Mme) et HAMON (Mlle). — *Annales Pasteur*, 1941, 65, 9).

MARQUEZY. — Thèse Paris, 1924-25.

MAYER (R. L.). — Essais de chimiothérapie du tétanos (*Compte rendu Soc. de Biol.*, 29 avril 1939, p. 1560-1564).

- Recherches sur le mécanisme de l'action antistreptococcique de l'amino-benzène sulfamide (*Ac. Méd.*, 22 juin 1937).

MILHIT (J.), FOUQUET (J.) et RAYNAUD (M.). — Myélite aiguë transverse, vraisemblablement infectieuse ; traitement sulfamidé ; guérison complète en deux mois (*Bull. et Mémoires de la Soc. Méd. H. Paris*, 14 mars 1941).

PÉRON. — A propos des myélites aiguës primitives non syphilitiques (*Pratique médicale française*, juillet 1929, n° 7, p. 328).

PIECHAUD (F.). — Interprétation de certains cas de myélites transverses d'évolution rapide (*Journal de Médecine de Bordeaux*, 115, 537-544, 26 nov. 1938).

RICHON, GIRARD et KISSEL. — Sur quelques cas de myélites aiguës primitives, de leur rapport possible avec la sclérose en plaques (*Revue Médicale de l'Est et Bull. Soc. Méd.*, Nancy, 15 janvier 1932, t. LX, n° 2).

- RISER et SOL. — Les myélites primitives aiguës infectieuses non suppurées (*Journal méd. français*, avril 1935, n° 4).
- RISER et VALDIGUIE. — Sur le passage des dérivés sulfamidés dans les centres nerveux (*Compte rendu Soc. Biol.*, 130, 1939, p. 619-621 et 25 mars 1939, p. 1173-1175).
- ROCH, MARTIN et NEESER. — Syndrome neurologique simulant la sclérose latérale amyotrophique, provoqué par un médicament sulfamidé (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. H. Paris*, 2 juin 1939, p. 885).
- RONSE (M.). — Essai de chimiothérapie dans la chorioméningite de la souris (*Compte rendu des Séances de la Soc. de Biol.*, 127, 1938, p. 845-846).
- ROSENOW (E. C.). — Poliomyélite expérimentale et sulfapyridine (*J. A. M. A.*, 113-684, 19 août 1939).
- RÖSENTHAL, WOOLEY et BAUER. — Studies in chemotherapy. Chemotherapy of choriomeningitis virus infection in mice with sulphonamide compounds (*Public Health Reports*, 52, 1937, p. 1211-1217).
- SCHACHTER. — Les polynévrites sulfamidiques (*Gazette des Hôpitaux*, n° 100, 14 déc. 1938, p. 1609).
- SCHAFER. — Le mode d'action de la sulfanilamide (*Sc. New-York*, 16 juin 1939, p. 547).
- SCHJOTH-IVERSEN (I.). — Sulphapyridine for post-vaccinal encephalitis (*Brit. Med. Journ.*, 4, 1940, p. 33).
- SCHULTZ (W. E.). — Action des sulfamides sur la poliomyélite (*Amer. J. publ. health.* 30, 175, 1940 (1940, 1, 2978)).
- SOL (A.). — De la myélite primitive aiguë et subaiguë (Thèse Toulouse, 1934).
- STIEFLER (H.) et GAMPER (E.). — Myélite transverse aiguë à évolution mortelle. (Rapport et communication de la Société des neurologistes allemands, Dresde, sept. 1930, p. 422).
- STOIANOVICI (A.). — Therap. infection myélites cured by Pron-tosil (*Romania Medical*, 16, 222-223, sept. 1938).

- TIXIER et DE SÈZE. — Le problème des infections du névraxe de nature indéterminée (*Monde médical*, 1<sup>er</sup> avril 1932).
- TOOMEY (J. A.) et TAKES (W. S.). — Action des sulfamides sur la poliomyélite (*Arch. Pédiatr.*, 55, 307, 1938, 4, 1941, t. 401).
- TRÉFOUËL, Mme TRÉFOUËL, NITTI, BOVET. — Données expérimentales sur la chimiothérapie des maladies infectieuses (*C. R. Soc. de Biol.*, 1935, t. 120, p. 756, séance du 23 nov. *Annales Méd. Chir.*, t. III, mars 1938, p. 61).
- Van BOGAERT et BAETEN (J.). — Myélite transverse guérie en 10 mois (*Presse médicale*, 24 déc. 1930).
- Myélite transverse. Spasmodicité. Mort en 4 mois (*Presse médicale*, 9 janvier 1932).
- WAGNER. — Action du 693 dans la poliomyélite du singe (*J. A. M. A.*, mai 1939).
- Poliomyélite antérieure traitée par la sulfapyridine (*J. A. M. A.*, 112, 1934, 13 mai 1939).
- WHITBY. — La chimiothérapie des infections pneumococciques et autres par l' $\alpha$  (para-amino-benzène sulfamido) pyridine (*Lancet*, 28 mai 1938, p. 1210).
- WOODS. — *Chem. Sud.*, 1940, 59, 133 ; *Brit. J. Exp. Pathol.*, 1940, 21, 74.
- WORMS. — Les accidents provoqués par les sulfamides (*Gazette des Hôpitaux*, 18-21 et 25-28 sept. 1940, p. 545).
- YVONNEAU. — Le mécanisme d'action des organo-soufrés (Thèse Paris, 1940 (Arnette)).







